

VE.

AZ

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 829.845

Classif. Internat.: C 07 D / A 61 K

Mis en lecture le: - 4-12-1975

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 4 juin 1975 à 14 h -

au Service de la Propriété industrielle;

BEST AVAILABLE COPY

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite: SOCIÉTÉ GÉNÉRALE DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (SOGERAS),  
25, Boulevard de l'Amiral Bruix, Paris 16ème (France),  
repr. par Mme. F. Fétiveau, 100, rue Arthur-Maës, 1130  
Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouvelles pyrimidines utilisables comme médicaments antidiabétiques et hypcholestérolémiants,

T. 40

qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée en France le 10 avril 1975, n° 75/11.154.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 4 décembre 1975

PAR DÉLEGATION SPÉCIALE:

L. Directeur général.

R. RAUX

Mémoire descriptif déposé à l'appui de la demande  
de brevet d'invention pour :

"Nouvelles pyrimidines utilisables comme médicaments  
antidiabétiques et hypocholestérolémiants"

(Invention : Jean-Marie CLAVERIE, Georges MATTIODA  
et René MILLISCHER)

formé par la  
Société dite :

Société Générale de Recherches et d'Applications Scientifiques  
(SGGERAS)  
à Paris (France)

---

Faisant l'objet d'une demande de brevet déposée en France le 10  
avril 1975, sous le n° de dépôt 75/11.154, au nom de la Société  
dite : Société Générale de Recherches et d'Applications Scientifi-  
ques (SGGERAS).

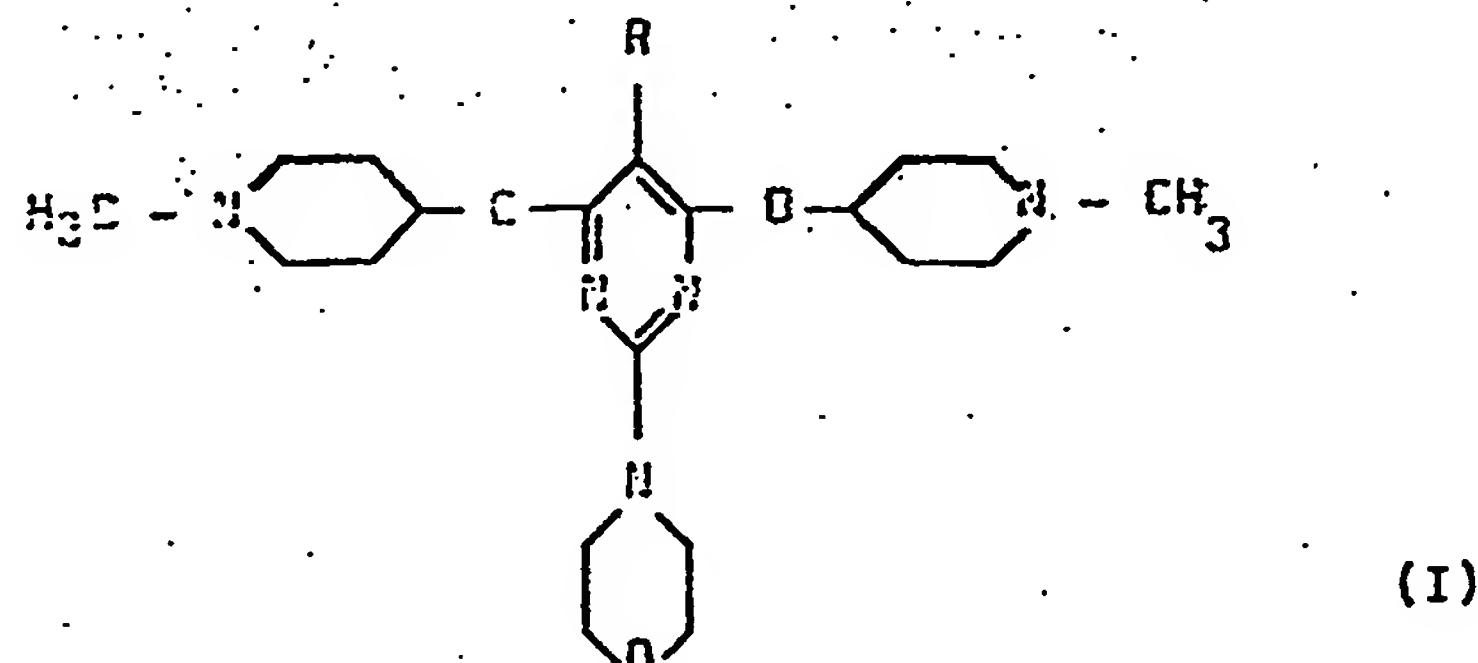
---

La présente invention, faite dans les services de la  
demanderesse, a pour objet de nouvelles pyrimidines utilisables

POOR QUALITY

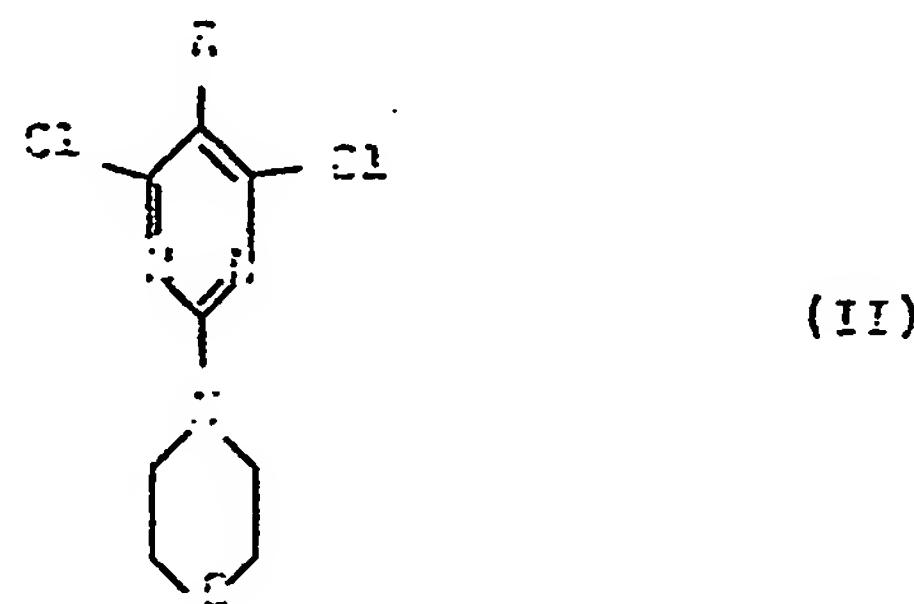
autres indiquées pour leurs propriétés hypoglycémiantes et hypochlorotartriniques.

Ces composés peuvent être représentés par la formule suivante dérivée :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou de chlore, un groupe alkyle ou alcoxy possédant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzyle, p-chlorophényle ou p-chlorophenoxy.

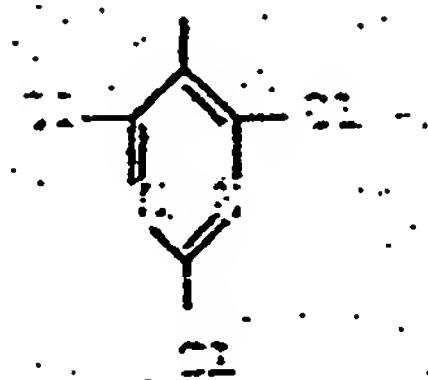
Les composés de formule (I) peuvent être préparés en réagissant un composé de formule :



avec l'agent I - la même signification que dans la formule (I), avec un excès de N-méthyl pipéridinol-1 en présence d'un agent alcalin tel que, par exemple, la potasse, à une température comprise dans l'intervalle 50°C - 160°C.

Les composés de formule (II), dont certains sont des produits nouveaux, peuvent être préparés par action de la N-méthyl morpholine sur un composé de formule :

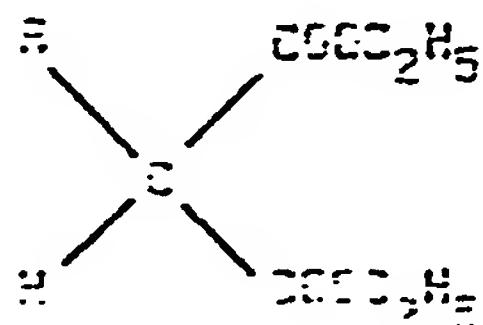
**POOR QUANTITY**



(III)

unequelle 3 a la même signification que dans la formule (I), suivant la définition établie dans le brevet US 3.255.623 délivré le 5 juillet 1966.

5 Les composés de formule (II) peuvent également être préparés par condensation, en présence d'un alcoolate d'un métal alcalin, de la morpholine carboxamide-4 avec un malonate d'éthyle de formule :



(IV)

10 unequelle 3 a la même signification que dans la formule (I), et auquel s'ajoutent d'autres réactifs tels que, par exemple, l'acryloylchlorure et phosgene sur le dérivé dioxo-4,4-morpholine-1-pyrididine obtenu.

15 Les composés de formule (III), qui peuvent soit être préparés directement, soit par deux étapes de condensation, en utilisant deux réactifs tels que la 2,6-dichlorophénol, et l'acide avec un malonate d'éthyle de formule (IV) ci-dessus et auquel s'ajoutent chlorure de fer et l'oxydation du phosphore sur le dérivé dioxo-4,4-morpholine obtenu.

20 Les exemples suivants, dont quelques-uns portent les numéros indiqués ci-contre sont en soi suffisamment convaincantes, illustrent l'application de la présente invention. Les analyses officielles des produits obtenus sont donné dans les colonnes 2 et 3. Elles sont à rapport aux résultats de l'essai pour démontrer qu'ils sont dans la limite d'absorber absolue considérée comme convenable (2,0,1%).

CHAPITRE 5

EXEMPLE 1 : Préparation de la p-chlorophénoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine

Une solution d'éthylate de sodium est préparée à partir de 15,4 parties de sodium et 600 parties en volume d'éthanol.

A cette solution on ajoute 191,3 parties de p-chlorophénoxymalonate d'éthyle et 40 g d'urée. Le mélange est chauffé 4 heures au reflux. Le précipité obtenu est filtré puis dissous dans 1.000 parties d'eau bouillante. On acidifie avec 100 parties en volume d'acide chlorhydrique 10 N. Le précipité qui se forme est filtré et séché. On obtient ainsi 140 parties de p-chlorophénoxy-5 trioxo-2,4,6 pyrimidine qui fond à une température supérieure à 260°C.

40 parties de p-chlorophénoxy-5 trioxo-2,4,6 pyrimidine, préparée comme indiqué ci-dessus, sont introduites dans un mélange de 80 parties en volume d'oxychlorure de phosphore et 46 parties en volume de diméthylaniline. Le mélange est chauffé 2 heures au reflux puis, après refroidissement, versé sur un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est filtré et séché. Il est ensuite fondu et distillé sous pression réduite. On obtient ainsi, sous forme d'une fraction passant à 150°C sous 0,2 mm Hg, 25 parties de p-chlorophénoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine.

EXEMPLES 2 à 6

En suivant comme à l'exemple 1 mais en remplaçant le p-chlorophénoxymalonate d'éthyle par respectivement le méthoxyanilino-5-trichloro-2,4,6-pyrimidine. L'ethoxymalonate d'éthyle et le p-chlorophénylethoxymalonate d'éthyle on obtient :

Le méthoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine (point de fusion : 58°C)

L'acetoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine (point de fusion : 55°C)

Le p-chlorophényl-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine (point de fusion : 87°C).

EXEMPLE 6 : Préparation de la morpholine-2 méthoxy-5 dichloro-4,5 pyrimidine

Dans un réacteur on introduit 150 parties en volume de

POOR QUALITY

# CHIMIE

benzène, 34 parties de méthoxy-5-trichloro-2,4,6 pyrimidine et 17,7 parties de N-méthyl morpholine. On chauffe à reflux trois heures puis on filtre et évapore la solution. Le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 30 parties de morpholino-2 méthoxy-5 dichloro-4,6 pyrimidine de point de fusion 116°C.

### EXEMPLES 6 à 12

En opérant comme à l'exemple 5 mais en remplaçant la méthoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine par respectivement la méthyl-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine, l'éthyl-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine, la n-butyl-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine, la p-chlorophényl-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine, la benzyl-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine, l'éthoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine et la p-chlorophénoxy-5 trichloro-2,4,6 pyrimidine on obtient :

la morpholino-2 méthyl-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 86°C)

la morpholino-2 éthyl-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 95°C)

la morpholino-2 n-butyl-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 76°C)

la morpholino-2 p-chlorophényl-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 234°C)

la morpholino-2 benzyl-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 90°C)

la morpholino-2 éthoxy-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 95°C)

la morpholino-2 p-chlorophénoxy-5 dichloro-4,6 pyrimidine (point de fusion 158°C).

EXEMPLE 13 : Préparation de la morpholino-2 dichloro-4,6 pyrimidine

On prépare une solution d'éthylate de sodium à partir de 72 parties de sodium et 1700 parties en volume d'éthanol. A cette solution on ajoute 258 parties de chlorhydrate de morpholino-carboxamide-4. On chauffe 15 minutes au reflux puis sépare par filtration le caillasse de sodium formé. On ajoute au filtrat

**POOR QUALITY**

249 parties de malonate d'éthyle. On maintient 10 heures au reflux. Le précipité obtenu est filtré puis dissous dans de l'eau.

On acidifie avec 170 parties en volume d'acide acétique. Le précipité qui se forme est filtré, lavé à l'eau et séché. On obtient

ainsi 184 parties de morpholino-2 dioxo-4,6 pyrimidine qui fond à une température supérieure à 300°C.

32 parties de morpholino-2 dioxo-4,6 pyrimidine, préparée comme indiqué ci-dessus, sont dissoutes dans 150 parties en volume d'oxychlorure de phosphore. On chauffe à reflux pendant 4 heures puis, après refroidissement, verse le mélange réactionnel dans un mélange d'eau et de glace. Le précipité obtenu est séparé par filtration. Par recristallisation dans l'éthanol on obtient 15 parties de morpholino-2 dichloro-4,6 pyrimidine qui fond à 140°C.

EXEMPLE 14 : Préparation de la morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 méthoxy-5 pyrimidine

Dans un réacteur on introduit 54 parties de N-méthyl pipéridinol-4 et 14 parties de potasse en pastilles. On chauffe vers 60°C puis introduit, par petites portions, 26,4 parties de morpholino-2 méthoxy-5 dichloro-4,6 pyrimidine tout en maintenant la température aux environs de 60°C. Le mélange est ensuite chauffé à 130°C pendant trois heures. Après refroidissement on effectue une extraction par le mélange éthan-eau. La phase organique est séparée, lavée jusqu'à neutralité, séchée sur sulfite de sodium analysée et concentrée par évaporation. Le résidu solide obtenu est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 22 parties de morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 méthoxy-5 pyrimidine de point de fusion 140°C.

EXEMPLES 15 à 20

On opère comme à l'exemple 14, en remplaçant la morpholino-2 méthoxy-5 dichloro-4,6 pyrimidine par les autres dérivés morpholino-2 dichloro-4,6 pyrimidines dont la préparation a été décrite plus haut. Les proportions molaires de N-méthyl pipéridinol-4, potasse et dérivé morpholino-2 dichloro-4,6 pyrimidine sont les mêmes que dans l'exemple 14. On obtient ainsi les composés

suivants (les composés sont donnés soit à l'état de base libre, soit à l'état de sel de la base avec un acide pharmaceutiquement acceptable) :

	Exemple	Composé obtenu	Point de fusion
5	15	Morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 méthyl-5 pyrimidine	124°C
	16	Dibromhydrate de morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 éthyl-5 pyrimidine	245°C
10	17	Dichlorhydrate de morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 n-buty1-5 pyrimidine	270°C
	18	Morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 p-chlorophénol-5 pyrimidine	169°C
	19	Dichlorhydrate de morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 éthoxy-5 pyrimidine	275°C
15	20	Morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 p-chlorophénoxy-5 pyrimidine	152°C
	21	Morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 benzyl-5 pyrimidine	129°C
20	22	Morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 chloro-5 pyrimidine	153°C
	23	Morpholino-2 di(N-méthyl pipéridyl-4') oxy-4,6 pyrimidine	136°C

#### PROPRIÉTÉS PHARMACEUTIQUES

Les toxicités aiguës des composés selon l'invention ont été déterminées chez la souris OR (Charles RIVER) par les voies intraveineuse et orale. Les DL 50, calculées par la méthode cumulutive quantile de REED, J. J. et MENNICH, H. - Am. J. Hyg., 27, 493 (.938) - sont rassemblées dans le tableau suivant :

**POOR QUALITY**

Produit n°	Toxicités aiguës chez le souris (DL 50 mg/kg)		
	1 <sup>e</sup> voie	S.V.	V.O.
15		61	stoxique à 900
16		54	environ 525
17		-	environ 225
18		20	environ 600
19		76	environ 600
20		-	supérieur à 900
21		40	environ 800
22		-	stoxique à 900
23		-	stoxique à 900
14		67	stoxique à 900

Dans l'ensemble, les produits selon l'invention sont des toxiques chez le souris puisque, par voie orale, certains sont toxiques à 900 mg/kg et que les autres ont des DL 50 comprises entre 225 et plus de 900 mg/kg, tandis que, par voie veineuse, les DL 50 se situent entre 20 et 81 mg/kg.

#### PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

##### 1) Propriétés hypcholestérolémiantes

Les effets hypcholestérolémiants des produits selon l'invention ont été étudiés chez le rat CD (Charles RIVER) par voie orale. Les animaux, répartis par groupes de 10, sont traités quotidiennement par sondage gastrique pendant 4 jours consécutifs. Quatre heures après la dernière administration, les rats sont sacrifiés et on recueille leur sang pour procéder à la détermination du taux de cholestérol selon la méthode de LEVINE, J. et ZAK, B. - Clin. Acta, 10, 381 (1954).

L'activité des substances est évaluée en calculant le pourcentage de variation du taux moyen de cholestérol des animaux traités par rapport à celui des animaux témoins. On détermine ensuite la signification statistique des différences observées

POOR QUALITY

en appliquant le test de STUDENT.

Le tableau suivant rassemble les résultats obtenus.

Préauit de l'exemple	Dose en mg/kg p.o.	Variation de la cholestérolémie en % par rapport aux témoins après 4 jours de traitement
15	50	- 31+++
16	100	- 60+++
17	100	- 36+++
18	100	- 14+
10	300	- 44+++
20	100	- 47+++
21	100	- 39+++
22	50	- 19+++
	100	- 45+++
Signification des variations :		
+ : différence significative pour $p = 0,05$		
+++ : différence significative pour $p = 0,001$		

Les produits de tous ces exemples exercent de remarquables activités hypcholestérolémiantes, en particulier ceux des exemples 15, 16, 20 et 22.

## 2) Propriétés hypoglycémiantes

Les propriétés hypoglycémiantes ont été étudiées chez le rat mâle C3 (Charles RIVER) de 200-250 g dont on contrôle la glycémie après 4 jours de traitement quotidien par voie orale.  
Le glucose sérique est déterminé par la méthode de HOFFMAN, W.S.  
-J. Biol. Chem., 12C, 51 (1937). On utilise des groupes de 10 rats et on exprime l'activité hypoglycémante par la variation en % de la glycémie moyenne des animaux traités par rapport à celle des témoins. On détermine la signification statistique des différences observées en appliquant le test de STUDENT.

Les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-après :

POOR QUALITY

Produit de l'exemple	Dose en mg/kg p.o.	Variation en % de la glycémie par rapport aux témoins après 4 jours de traitement
5	15	- 12 <sup>+</sup>
	50	- 29+++
	100	- 35+++
	300	- 43+++
	19	- 27+++
	20	- 27+++
	21	- 20+++
	23	- 24+++
10	400	
	14	

Signification des variations :

+ : différence significative pour  $p = 0,05$   
 +++ : différence significative pour  $p \leq 0,001$ .

15 Les produits des exemples 18, 19, 20 et 21 exercent ces effets hypoglycémants particulièrement importants.

#### APPLICATION THERAPEUTIQUE

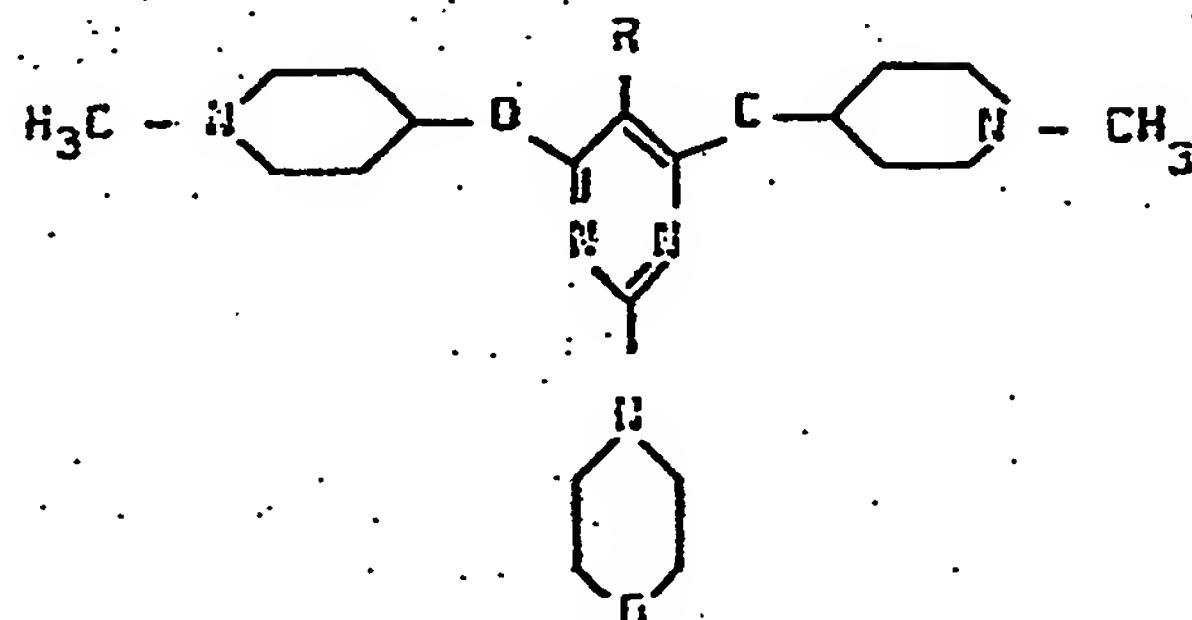
16 Les produits selon l'invention et leurs sels avec des acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés en 20 thérapeutiques humaine comme hypocholestérolémiants et comme hypoglycémants ou antidiabétiques.

17 Ils peuvent être administrés sous forme de comprimés, dragées, gélules, cachets, suppositoires, gouttes, etc... à des doses unitaires comprises, suivant les formes et les composés, 25 entre 25 et 500 mg selon une posologie journalière allant de 100 à 2500 mg.

POOR QUALITY

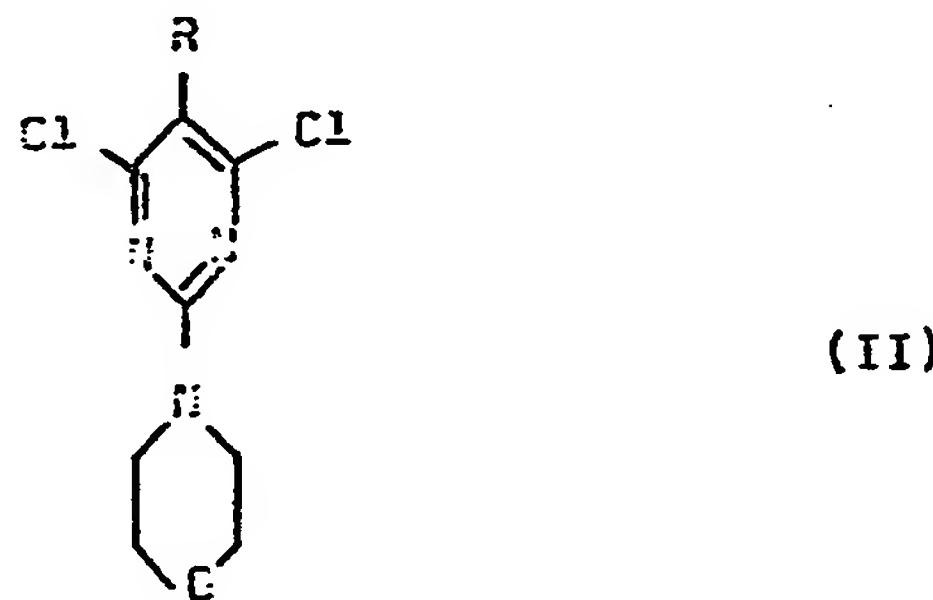
REVENDICATIONS

1 - Les composés de formule :



5 dans lesquelles R représente un atome d'hydrogène ou de chlore,  
un groupe alkyle ou alcoxy possédant 1 à 4 atomes de carbone,  
un groupe benzyle, p-chlorophényle ou p-chlorophénoxy.

2 - Procédé pour la préparation des composés selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule :



15 dans laquelle R a la même signification que dans la formule (I),  
avec un excès de N-méthyl pipéridinol-4 en présence d'un agent  
alcalin, à une température comprise dans l'intervalle 50°C-160°C.

3 - Procédé tel que défini à la revendication 2 caractérisé en  
ce que les composés de formule (II) utilisés sont préparés par  
condensation, en présence d'un alcoolate d'un métal alcalin, de

POOR QUALITY

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.